dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Junho de 2016
Ano 16 - Número 191

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 2, n. 15 (Junho/Julho 2016) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 191

Chamada da Edição

Nesta edição de junho temos um editorial inspirado no Ano Mundial Contra as Dores das Articulações, da IASP, falando sobre dor orofacial e as desordens da articulação temporomandibular. Em nossa seção de Divulgação Científica, temos alertas tratando do problema do sono em adultos; mais um efeito indesejado do paracetamol; uma iniciativa de dar o quinto sentido, a dor, a robôs; e um estudo clínico em adolescentes mostrando a relação direta entre a atividade esportiva e a dor músculo esquelética; temos também o problema da terapia opioide em diferentes facetas, uma interessante matéria da Times LA sobre as estratégias de venda e propaganda. Em nossa seção de Ciência e Tecnologia, um estudo complementar mostrando que no pós-operatório da artrosplastia total, o uso persistente de opioides pode não estar associado à dor; temos também alertas mostrando uma técnica analgésica com menor dor pós-operatória; o papel da IL-10 na atividade física regular e um mecanismo para a participação do C5a/C5aR na hipernocicepção térmica. Boa Leitura!

EDITORIAL

Dor orofacial e as desordens da articulação temporomandibular: perspectivas e terapêutica para dor

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes *

A dor é universalmente uma experiência desagradável que causa profundo impacto na vida social das pessoas. A organização mundial da saúde estima que em torno de dois bilhões de pessoas (1/3 da população) sofrem de algum tipo de dor aguda ou crônica. Dentre as desordens dolorosas a dor orofacial é uma das disfunções considerada debilitante na área odontológica que acomete as regiões da cabeça e o pescoço. Pode ser classificado como um processo complexo, cujas causas originam de um dano do sistema nociceptivo trigeminal que compreendem o sistema nervoso central e periférico. A classificação e epidemiologia da dor orofacial são bastantes desafiadoras devido à falta de consenso entre os odontólogos sobre os critérios de diagnóstico. Geralmente o problema é identificado após queixa primária do paciente de dores na face e/ou dores nos dentes.

O pesquisador Okeson classificou em duas vertentes a dor orofacial, a primeira como uma condição física patológica e a outra como psicológica. As condições físicas incluem distúrbios nas articulações temporomandibular (ATM) e transtornos das estruturas músculo-esqueléticas com comprometimento dos músculos mastigatórios e da coluna cervical, representando uma das maiores causas da dor orofacial de origem não odontogênica. Outros importantes fatores que podem contribuir para o aparecimento das dores orofaciais são as dores de dentes provenientes das inflamações do tecido pulpar e gengival; há o aparecimento da dor neuropática episódica causada por infecções e trauma denominada como nevralgia do trigêmio; e distúrbios neurovasculares/dores de cabeça (por exemplo, enxaqueca e arterite temporal). Os principais fatores fisiopatológicos associados ao desenvolvimento das disfunções temporomandibular (DTM) são as dores da articulação ocasionada pelo deslocamento e hipermobilidade do disco articular; doenças da articulação tais como artrites, reabsorção condilar idiopática, osteocondrite dissecante,

osteonecrose, neoplasma, condromatose sinovial; e as desordens dos músculos mastigatórios tais como mialgias, tendinites, miosites e espasmos. Devido à interação da articulação temporomandibular (ATM) com diversas estruturas anatômicas adjacentes, as causas das DTM são multifatoriais e complexas. As condições biopsicossociais geralmente envolvem crenças dos pacientes, expectativas do tratamento, estado emocional, ambiente familiar, e contexto cultural. A associação desses fatores pode contribuir para o desenvolvimento e manutenção da dor orofacial persistente. Por isso identificar precocemente as causas envolvem não apenas mensurar a intensidade da dor, mas também o estado humoral, a ansiedade, comportamento parafuncional, e co-morbidades associadas. Assim, a avaliação dos pacientes com DTM é responsável por uma infinidade de possibilidades até a conclusão do diagnóstico correto.

Nos aspectos clínicos os cuidados com a saúde oral devem ser criteriosos no intuito de identificar claramente os problemas odontogênicos primários. Decifrar outros sinais e sintomas irá definir a base para um tratamento específico e efetivo visando um melhor prognóstico em longo prazo. Lancer e Gesell cunharam a frase "O manejo da dor: o quinto sinal vital" justamente por se tratar de aspectos multifatoriais que envolvem o sexo do paciente, idade, fatores físicos e fatores biopsicossociais. Identificar cada um deles prediz o risco do desenvolvimento das dores crônicas.

O tratamento para as DTMs variam entre terapias não farmacológicas, farmacoterapia e intervenção cirúrgica. Inicialmente consiste de gestão não farmacológica e tipicamente inclui evitar as crepitações, rangido de dentes e estalidos na sua fase precoce, ajustando dieta, controle da dor, fisioterapia e compressa local quente. Os pacientes com bruxismo devem ser encaminhados ao dentista para

descompressão do disco articular via instalação de uma placa oclusal.

A farmacoterapia sistêmica inclui anti-inflamatórios não esteroides, relaxantes musculares, analgésicos e em alguns casos antidepressivos tricíclicos. Outras intervenções como acupuntura ou terapia comportamental cognitiva são importantes no controle da dor e estagnação da doença. Pacientes que sofrem de DTM de origem artrogênica estão indicados o tratamento com injeções intra-articular de corticosteroides, anestésicos locais ou cirurgia artroscópica. Apesar da eficácia dos analgésicos para a dor, a resposta à terapêutica opioide é muitas vezes incompleta em pacientes que sofrem de dor crônica persistente, nesse sentido terapias associativa contribuem com a cura das disfunções orofaciais. Recentemente, o emprego das injeções de toxina botulínica tornou-se uma opção atraente como terapia adjuvante em pacientes com DTM miofacial que não atingiram uma resposta completa com tratamento conservador e farmacoterápico. Outra abordagem terapêutica relevante inclui o uso de agentes neuromoduladores tais como os benzodiazepínicos, gabapentina, amitriptilina, propranolol para controle da dor de origem miogênica.

A Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) chama atenção para o “Ano mundial contra as dores das articulações”, devido as milhões de pessoas que sofrem desse tipo de dor debilitante. O alívio da dor orofacial crônica é um objetivo importante para a melhoria da qualidade de vida da população mundial. Esse desafio envolve capacitação profissional e intervenção prática baseada em evidências após um claro e determinado diagnóstico clínico. Identificar a presença de fatores de risco no desenvolvimento das DTM, tal como ansiedade, depressão, incapacitação e condições de dor crônica em outras partes o corpo, permitirá aos clínicos identificar que pacientes com DTM, acima de

tudo necessitam de um atendimento multidisciplinar. Por isso, uma abordagem holística para o tratamento das DTM no manejo da dor inclui: terapias físicas, farmacoterapia e psicologia clínica.

Referências:

- Halpern L, Willis P. Orofacial Pain: Pharmacologic Paradigms for Therapeutic Intervention. Dent Clin North Am. 2016; 60(2):381-405.
- Ghurye S, McMillan R. Pain-Related Temporomandibular Disorder - Current Perspectives and Evidence-Based Management. Dent Update. 2015; 42(6):533-6, 539-42, 545-6.
- Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Am Fam Physician. 2015; 91(6):378-86.
- Soares A, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (7):CD007533.
- Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. J Pain Res. 2014;7:99-115.
- Balasubramaniam R, Klasser GD. Orofacial pain syndromes: evaluation and management. Med Clin North Am. 2014; 98(6):1385-405.
- Badel T, Krapac L, Savi_c Pavi_cin I, et al. Physical therapy with topical ketoprofen and anxiety related to temporomandibular joint pain treatment. Fiz Rehabil Med 2013; 25(1–2):6–16.
- Lancer P., Gesell S. Pain management: the fifth vital sign. Healthc Benchmarks 2001; 8(6):68–70.
- Okeson JP. The classification of orofacial pain. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2008; 20(2):133–44.

* Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.

1. Oxycontin e seus riscos

O estranho mercado dos opioides nos EUA

O Oxycontin, opioide com ação semelhante a da morfina, foi lançado há duas décadas pela farmacêutica *Purdue Pharma* com a proposta de aliviar a dor por 12 horas, duas vezes mais que a maioria dos demais medicamentos desta classe. Desde então, o OxyContin tornou-se o analgésico mais vendido da América do Norte, porém a investigação realizada pela Times LA encontrou que o efeito da droga termina antes de 12 horas em muitas pessoas. Quando o efeito não permanece um tempo considerável, os pacientes podem experimentar sintomas de abstinência, como dores no corpo, náuseas e ansiedade. Quando tais sintomas são aliviados pela próxima dose, cria-se um ciclo que promove o vício. Tal problemática demonstra o motivo pelo qual tantas pessoas tornam-se viciadas em OxyContin e este medicamento ser um dos mais abusados na história dos EUA.

Segundo a investigação da Times, a *Purdue* tem conhecimento do problema há décadas e ainda assim mantém a propaganda de alívio por12 horas. Além disso, a mesma empresa sugere que médicos prescrevam doses maiores, quando os pacientes se queixam que o medicamento alivia a dor por menos de 12 horas. Tal abordagem é arriscada, uma vez que as doses mais potentes podem aumentar o risco de superdosagem e de morte.

Durante o processo para se obter a aprovação da FDA, os pesquisadores da *Purdue* realizaram diversos ensaios clínicos. Em alguns deles, muitos pacientes que receberam OxyContin desistiram de participar do estudo porque consideraram o tratamento ineficaz. Dessa maneira, os pesquisadores mudaram as regras do estudo para permitir que os pacientes tomassem analgésicos suplementares (medicação de resgate) entre as doses de 12 horas de OxyContin. Em uma declaração escrita pela porta-voz Sarah Peddicord há a afirmação que embora a FDA tenha aprovado o uso de OxyContin a cada 12 horas, os médicos devem ter a ciência que o período em que o efeito da droga permanece pode variar de indivíduo para indivíduo.

O número de processos judiciais e relato de especialistas contra a Purdue têm aumentado significativamente, porém ainda assim o marketing das "12 horas de efeito" e prescrições desse medicamento continua em forte ascensão. Os advogados descrevem que o esquema de administração de 12 horas representa uma vantagem competitiva significativa do OxyContin em relação a outros produtos. No entanto, algumas clínicas de saúde pública de São Francisco pararam de distribuir o analgésico desde 2005, baseado em parte no relato dos pacientes, que disseram que usavam novamente o medicamento novamente depois de oito horas e a morfina genérica ter uma duração semelhante e custar menos.

A indústria farmacêutica é um agente fundamental no processo saúde-doença, além disso, é importante destacar a necessidade de uma visão crítica e reflexiva não só da população que faz uso dos produtos farmacêuticos, mas principalmente dos profissionais prescritores.

Amanda de Araújo Fonseca

Referência: Ryan, Harriet; Girion, Lisa; Glover, Scott. ‘You want a description of hell?’ OxyContin’s 12-hour problem. A Times Investigation: [Internet]. Los Angeles, EUA [May 5, 2016, citado em 26/06/2016]. Disponível em http://static.latimes.com/oxycontin-part1.

Alerta submetido em 15/05/2016 e aceito em 15/05/2016.

2. Problemas de sono e dor

Estudo em adultos emergentes

Estudo publicado na revista científica PAIN sugere que os problemas do sono estão associados de forma significativa com a dor crônica e com tipos específicos de problemas dolorosos em adultos emergentes (jovens que estão num período intermediário entre a adolescência e a vida adulta; período entre 18-25 anos). O principal objetivo do estudo foi investigar como os problemas do sono afetam a dor crônica, dor musculoesquelética, dor de cabeça e dor abdominal em uma população geral de adultos emergentes. Investigaram se essas relações eram moderadas por sexo e se os sintomas de ansiedade, depressão, fadiga ou sedentarismo mediariam esses efeitos. Participaram do estudo 1753 participantes jovens, homens e mulheres, que foram acompanhados por 3 anos. Os problemas do sono foram associados com a dor crônica, dor musculoesquelética, dor de cabeça e

intensidade da dor abdominal. Após três anos, participantes com problemas de sono eram mais propensos a apresentar dor crônica nova ou persistente. No geral, 38% dos adultos emergentes com problemas graves de sono na avaliação inicial apresentaram dor crônica no seguimento, em comparação com 14% daqueles sem problemas iniciais de sono. Este efeito prospectivo foi mais forte em mulheres que em homens e foi mediado pelo cansaço, mas não por sintomas de ansiedade, depressão ou sedentarismo. Apenas dor abdominal teve um efeito em longo prazo sobre os problemas do sono, porém esse efeito foi pequeno. As descobertas indicam que os problemas de sono não são apenas precursores da dor, mas que prognosticam a persistência da dor crônica e o aumento dos níveis de dor. Além disso, sugerem que os problemas de sono podem ser alvos adicionais para as estratégias de prevenção e tratamento em mulheres adultas emergentes com dor crônica e dor musculoesquelética.

Andressa Daiane de Carvalho Zaparrolli

Referência: Bonvanie IJ1, Oldehinkel AJ, Rosmalen JG, Janssens KA. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. Pain. 2016; 157(4):957-63.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

3. Estudo revela mais um efeito colateral do paracetamol

Paracetamol poderia prejudicar a capacidade de sentir empatia pela dor de outras pessoas?

Após um estudo realizado pela Universidade de Toronto, no Canadá, apontar que o paracetamol pode prejudicar a concentração de pacientes, outro grupo de pesquisa publicou um trabalho sugerindo outro efeito colateral deste analgésico tão usado, inclusive de forma indiscriminada.

No estudo abordado no presente alerta, cientistas da Universidade Estadual de Ohio, nos EUA, concluíram que o paracetamol pode comprometer a nossa capacidade de sentir empatia pela dor de outras pessoas – seja esta de natureza física ou emocional. Os experimentos foram feitos com mais de 200 pacientes, todos alunos de graduação da universidade em que o estudo foi conduzido.

A nova pesquisa, publicada no periódico científico *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, partiu da análise de grupos tratados com paracetamol ou não, submetidos a condições diversas que poderiam instigar empatia pela dor de outras pessoas. Em um primeiro momento, os voluntários tomaram um líquido incolor, sendo que metade deles ingeriu um copo com 1.000 mg de paracetamol, a outra

metade tomou placebo. Em seguida, todos os participantes tiveram que avaliar o nível de dor sofrido por personagens em vários cenários ficcionais, nos quais tinham imagens de dor física e emocional. De forma geral, os voluntários que tomaram o paracetamol consideraram a dor dos personagens menos intensa do que aqueles que não haviam ingerido a substância.

Em um segundo experimento, dois outros grupos ouviam um ruído bastante incômodo. Em seguida, os participantes deveriam avaliar o desconforto dos outros. Mesmo sentindo na própria pele a intensidade do barulho, aqueles que haviam tomado paracetamol avaliaram a dor dos colegas como menos intensa.

Por fim, os participantes deveriam avaliar alguns casos em que outras pessoas passaram por algum tipo de rejeição social. Mais uma vez, aqueles que tomaram paracetamol demonstraram níveis de empatia baixos.

Apesar dos resultados intrigantes obtidos pelos pesquisadores, ainda não se sabe a forma exata como a droga atua em nosso organismo e pela qual poderia alterar essa sensibilidade à empatia. Segundo os autores, a hipótese mais plausível é que ela afete uma região do cérebro chamada ínsula anterior, fundamental para a resposta empática. Levando em consideração que a empatia é a capacidade de reconhecer a situação do outro mesmo estando em momentos opostos, os autores acreditam que sob o efeito do paracetamol, esta aptidão estaria comprometida e a dor de outras pessoas poderia parecer menos intensa.

Apesar de estes resultados serem interessantes e chamar nossa atenção para um possível efeito colateral do medicamento, o estudo foi realizado com uma população

pequena e isolada (200 estudantes de uma mesma instituição, com faixa etária semelhante) e, portanto, não podem ser ainda transpostos para a população em geral sem que estudos mais amplos sejam realizados. Estes são necessários para tentar esclarecer se este efeito realmente acontece após o uso de paracetamol na população em geral e se é causado pelo paracetamol.

A recomendação é que o paciente sempre procure a orientação de um médico e de um profissional da saúde capacitado sobre o assunto antes de tomar qualquer medicamento e mesmo antes de interromper o uso de medicamentos após publicação de trabalhos como este.

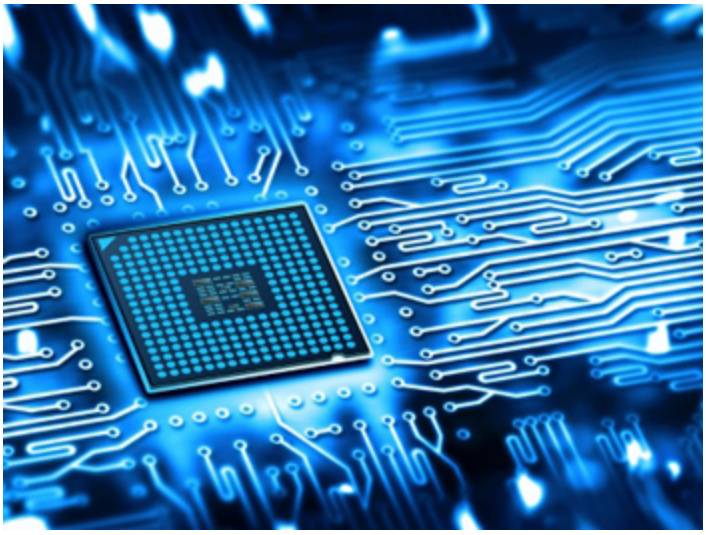
Miriam das Dores Mendes Fonseca

Referência: Mischkowski D, Crocker J, Way BM. From painkiller to empathy killer: acetaminophen (paracetamol) reduces empathy for pain. Soc Cogn Affect Neurosci. 2016 . pii: nsw057. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 16/05/2016 e aceito em 17/05/2016.

4. Um sistema nervoso artificial para ensinar robôs a sentir dor

Concedendo reflexos e propriocepção às máquinas



Os pesquisadores, da Universidade Leibniz de Hannover, estão desenvolvendo um conceito de um sistema nervoso do robô artificial ensinar robôs a responder rapidamente estímulos físicos e sensações com movimentos e evitar possíveis danos aos seus motores, engrenagens e eletrônica.

A formalização da dor do robô foi realizada com base em insights de pesquisa da dor humana. Assim como os neurônios humanos, o modelo transmite informações dor em picos repetitivos se a força excede certo limiar, e o controlador de dor reage depois de classificar as

informações para dor leve, moderada ou grave. Os sinais de dor são utilizados para adaptar a posição de equilíbrio, rigidez e torque.

A pesquisa busca dar mais autonomia e capacidade de decisões a unidades autônomas, ampliando assim as capacidades de resposta e de preservação que um robô pode ter frente aos cenários possíveis com os quais ele possa interagir em ambientes variados.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência: Kuehn, J., Haddadin, S. An Artificial Robot Nervous System to Teach Robots How to Feel Pain and Reflexively React to Potentially Damaging Contacts. IEEE Robotics and Automation, vol:2:1, p 72 – 79.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

5. Relação dose-resposta entre atividade esportiva e dor músculo-esquelética em adolescentes

Atividades esportivas em excesso podem levar à dor

Foi realizado um estudo na cidade de Unnan, no Japão que buscou relacionar a dose-resposta da prática de atividades esportivas com a dor músculo esquelética (DME). A relação dose-resposta é uma expressão matemática representada através de um gráfico que relaciona a dose de um fármaco e o seu efeito, já a dor músculo esquelética pode surgir com sequências de esforços repetitivos, uso excessivo e distúrbios relacionados ao cotidiano, que levam a dor em ossos, articulações, músculos, ligamentos ou tendões, a dor pode ser focal ou difusa, aguda ou crônica.

O estudo foi realizado com 2403 estudantes de 12 a 18 anos, eles foram acompanhados através de questionários em Outubro de 2008 e Outubro de 2009, também foram coletados alguns dados como: peso, altura, sexo, tempo de sono, tempo de esporte e tempo que os adolescente assistiam TV. As análises mostraram que: o acréscimo de 1 hora de exercícios por semana aumenta em 3% a probabilidade de ter dor; os locais que tiveram maior prevalência de dor foram os membros inferiores, lombar e

membros superiores e que o excesso de esportes pode desencadear traumas na vida adulta. Com isso, os autores alertam a necessidade de uma cautela quando se trata de atividades esportivas para estes adolescentes.

Observa-se então que o exagero é prejudicial à qualidade de vida, entretanto, é necessário ressaltar a peculiaridade da população estudada neste artigo. Quando calculado o índice de massa corporal (IMC) geral não passou dos 19,6 (o que, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, é considerado um peso normal e bom). Ao tentar fazer uma analogia desse estudo com o Brasil é preciso ter atenção, pois as condições sociodemográficas no Brasil são muito diferentes das condições do Japão, a população adolescente no Brasil tem sofrido com o aumento do peso e até mesmo com a obesidade, isto leva ao desafio de achar o melhor modelo para as atividades esportivas no Brasil para que se evite a sobrecarrega do corpo, mas que também seja eficaz em melhorar a saúde dos adolescentes.

Mirelle Falcão Barreto

Referência: Kamada M, Abe T, Kitayuguchi J, Imamura F, Lee IM, Kadowaki M, Sawada SS, Miyachi M, Matsui Y, Uchio Y. Dose-response relationship between sports activity and musculoskeletal pain in adolescents. Pain. 2016; 157(6):1339-45.

Alerta submetido em 14/06/2016 e aceito em 14/06/2016.

6. Bloqueio paravertebral unilateral em comparação com a anestesia subaracnóidea para a gestão da síndrome da dor pós-operatória após a herniorrafia inguinal

Utilização de bloqueio paravertebral para diminuir incidência de dor pós-operatória

Herniorrafia inguinal é um procedimento cirúrgico frequentemente realizado, na qual se utiliza na maioria dos casos a anestesia geral (60-70%) e em segundo lugar o bloqueio central do neuroeixo (10-20%). Porém, alguns autores defendem que o bloqueio paravertebral unilateral possibilitaria uma recuperação mais rápida com adequada analgesia. Este estudo foi realizado em um hospital acadêmico em L´Aquila, na Itália, tendo como objetivo determinar se o bloqueio paravertebral unilateral proporcionaria melhor controle na dor aguda pós-operatória.

Caracterizado como ensaio clínico controle aleatório com amostra de 50 pacientes, no qual metade destes receberam o bloqueio paravertebral unilateral e a outra metade a anestesia subaracnóidea. Utilizaram o método envelope selado, sendo revelado apenas para o anestesista qual o tipo de técnica anestésica que deveria ser realizada. Para o bloqueio paravertebral unilateral utilizaram 20 ml de levobupicavaína isobárica a 0,5%, enquanto para a subaracnóidea 13 mg de levobupicavaína isobárica a 0,5%.

Os pacientes que receberam o bloqueio paravertebral não tiveram nenhuma complicação pós-operatória imediata e o tempo de micção foi menor (44 minutos), enquanto os que receberam a anestesia subaracnóidea apresentaram 5 casos de hipotensão e tempo de micção foi de 141 minutos. O tempo na fase 1 do pós-operatório foi menor para o grupo que recebeu o bloqueio paravertebral (10,6 ± 3,34h) comparado ao outro grupo (27,96 ± 5,85h). A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual analógica, sendo que nas primeiras 24 horas teve uma diferença pouca significativa entre os dois grupos ($P < 0,001$). Porém, quando avaliado em 1, 4, 8 e 12 semanas após a cirurgia teve uma diferença maior entre os dois grupos ($P \leq 0,005$), na qual o grupo que recebeu o bloqueio paravertebral teve pontuações menores na escala de dor. Avaliou-se sensibilidade mecânica e térmica, respectivamente, pelos testes de Von Frey e Lindblom. A partir disto, percebeu–se que o grupo que recebeu bloqueio paravertebral apresentou menos disfunções sensoriais, tais como a hiperestesia, alodinia e disestesia. Os pacientes que receberam bloqueio paravertebral unilateral como técnica anestésica apenas utilizaram aracetamol no controle da dor no período pós-hospitalar, enquanto os que receberam anestesia subaracnóidea necessitaram de tramadol e codeína.

O desempenho do grupo que recebeu o bloqueio paravertebral unilateral foi melhor quando comparado ao grupo que recebeu a anestesia subaracnóidea, visto que estes apresentaram menor intensidade da dor e de disfunções sensoriais. Podendo ser considerada uma boa alternativa para anestesia em herniorrafia inguinal, porém o estudo tem limitações visto que não traz como questão a diferença de custo de cada técnica. Outra limitação é que o período de avaliação dos pacientes só foi até 3 meses depois do procedimento cirúrgico, o que não permite avaliar a dor crônica na virilha que é comum após a herniorrafia inguinal.

Thaise Loyanne Felix Dias

Referência: Fusco P, Cofini V, Petrucci E, Scimia P, Paladini G, Behr AU, Gobbi F, Pozone T, Danelli G, Di Marco M, Vicentini R, Necozione S, Marinangeli F. Unilateral paravertebral block compared with subarachnoid anesthesia for the management of postoperative pain syndrome after inguinal herniorrhaphy: a randomized controlled clinical trial. Pain. 2016; 157(5):1105-13.

Alerta submetido em 24/05/2016 e aceito em 24/05/2016.

7. Atividade física regular e seus benefícios

O papel da IL-10

Recentemente, um grupo de pesquisadores americanos, da Universidade de Iowa, realizou um estudo demonstrando que a realização de atividade física regular leva ao aumento de uma citocina anti-inflamatória, a interleucina 10 (IL-10), que atuaria na prevenção do desenvolvimento de dores musculares e sua cronificação. O estudo foi realizado em camundongos C57BL/6J. O protocolo de exercício físico consistiu de oito semanas de acesso a corrida na roda voluntária ao passo que o grupo controle não era exposto a nenhum estímulo deste tipo. Como se trata de uma roda presente na gaiola do animal, a velocidade e tempo de corrida podem variar de animal para animal. Como modelo de dor muscular crônica, os animais foram expostos a duas injeções de salina em pH ácido (20 µL pH 4.0 ± 0.1) no musculo gastrocnêmio (da panturrilha). Este modelo foi desenvolvido pelo próprio grupo que realizou o estudo e

causa dor na pata, musculo e vísceras sem levar a dano tecidual ou infiltração de células imunes.

No grupo controle foi observado o desenvolvimento de dor muscular e na pata após as injeções de salina em pH ácido, ao passo que o grupo exposto a pratica de exercício físico na roda voluntaria foi protegido do desenvolvimento de dor. Não foram observadas diferenças na resposta nociceptiva relacionadas ao sexo destes animais. Quando o grupo exposto a pratica de exercício físico foi tratado local ou sistemicamente com um bloqueador de IL-10, observou-se o desenvolvimento de dor, sugerindo um papel da IL-10 no mecanismo pelo qual o exercício protege da indução de nocicepção. Adicionalmente, o estudo verificou que no musculo gastrocnêmio houve um aumento de aproximadamente 70% na população de macrófagos M2, que são responsáveis pela secreção de citocinas anti-inflamatórias.

Concluindo, os resultados do estudo sugerem que a prática de exercício físico regular leva ao aumento da população de macrófagos M2 e que a secreção de IL-10 seria um dos mediadores responsáveis pela proteção que o exercício físico promove frente ao desenvolvimento de dor muscular.

Cássia Regina da Silva

Referência: Leung A, Gregory NS, Allen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice. Pain. 2016; 157(1):70-9.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

8. Um mecanismo proposto para a participação de C5a/C5aR na hipernocicepção térmica

Será que temos um caminho?

Na última década, um número cada vez maior de evidências têm mostrado que a interação entre o sistema imune e os neurônios é chave tanto para o desenvolvimento quanto para a manutenção da dor crônica. Componentes como citocinas e quimiocinas, e células como neutrófilos, macrófagos, células T e glia interagem em diferentes momentos e diferentes pontos das vias de transmissão da dor levando a uma sensibilização prolongada do neurônio e ao consequente surgimento de hiperalgesia e alodinia crônicas.

Nesse contexto, o DOL vem trazendo sempre novas publicações. Um dos componentes do sistema imune com importante participação na gênese e manutenção da dor neuropática é o componente C5a do complemento, e seu receptor C5aR, ambos já citados em um editorial do DOL. Que C5a/C5aR tem um papel essencial tanto na dor aguda como crônica já está bastante claro. O que não sabemos,

entretanto, são os mecanismos pelos quais eles interagem com o neurônio, levando à sua sensibilização.

Um trabalho publicado recentemente atraiu bastante a atenção dos pesquisadores na área de dor por ser o primeiro a mostrar um possível mecanismo pelo qual C5a/C5aR levam a sensibilização do neurônio. Usando um modelo experimental de dor inflamatória (injeção intraplantar de CFA), os autores mostraram que C5a/C5aR é essencial para o desenvolvimento da hipersensibilidade ao calor. Isso se dá a partir da interação de C5a com receptores C5aR expressos majoritariamente na membrana de macrófagos residentes e recrutados para a pata após a injeção de CFA. Uma vez que C5aR é um receptor acoplado à proteína G, há uma sinalização intracelular que culminará em liberação de cálcio intracelular, proveniente em sua maioria de estoques intracelulares. Esse aumento de cálcio intracelular leva, por sua vez, à liberação de NGF, que via receptores Trk na membrana do neurônio, promove transativação de TRPV1, levando à sensibilização térmica.

Embora o trabalho tenha alguns protocolos elegantes, algumas brechas experimentais ficaram abertas. De fato, macrófagos são células conhecidas por expressarem C5aR e a ativação desse receptor, por promover o aumento de cálcio intracelular. Nesse sentido, o trabalho reforça os dados da literatura. A partir daí, os experimentos são indiretos, e não deixa claro que de fato, a fonte de NGF são os macrófagos ativados por C5a e mais importante ainda, que seja ele quem sensibiliza o neurônio. É certo que outros trabalhos mostram a participação de NGF na sinalização de C5a/C5aR em diversos modelos experimentais de dor, mas no caso deste trabalho, experimentos mais direcionados deveriam ser feitos. Isso, é claro, não inviabiliza a relevância dos dados apresentados, que corroboram com outros da literatura, somando conhecimento ou reforçando fatos já

definidos. É importante acompanhar o que virá a seguir, mas sem dúvida, o caminho de C5a/C5aR na dor começa a ser esclarecido.

Andreza Urba de Quadros

Referência: Shutov LP, Warwick CA, Shi X, Gnanasekaran A, Shepherd AJ, Mohapatra DP, Woodruff TM, Clark JD, Usachev YM. The Complement System Component C5a Produces Thermal Hyperalgesia via Macrophage-to-Nociceptor Signaling That Requires NGF and TRPV1. J Neurosci. 2016; 36(18):5055-70.

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 07/06/2016.

9. Tendências e preditores do uso de opioides após a artroplastia total de quadril e joelho

Uso persistente de opioides após cirurgia pode não estar associado à dor articular

A artroplastia total de joelho(TKA) e quadril (THA) constituem intervenções cirúrgicas efetuadas regularmente, de forma a tratar a dor e a função articular, no qual o uso de opioides constituem a principal vertente analgésica pós-operatória, logo, considerando a crescente destas intervenções, onde apenas nos USA efetuam-se anualmente aproximadamente 1 milhão de procedimentos, pesquisadores da Universidade de Michigan buscaram avaliar fatores que possam predizer um uso persistente de

opioides após a cirurgia, assim como avaliar alterações na dor articular como um preditor de cronificação.

O estudo contou com a participação de indivíduos que efetuaram artroplastia unilateral de quadril ou joelho entre março de 2011 a abril de 2013, resultando em uma amostra final de 574 participantes, no qual se mensurou a dor e rigidez articular, sintomas de ansiedade e depressão, o catastrofismo da dor e limitações funcionais, de forma a estabelecer relações entre o perfil fenotípico do indivíduo e o uso persistente de opioides.

Assim como hipotetizado pelos autores, indivíduos que apresentavam um perfil fenotípico mais debilitado no pré-operatório, ou seja, maiores níveis de dor e rigidez articular, maior limitação funcional, assim como sintomas de ansiedade e depressão, tinham maiores chances de tornarem-se usuários crônicos. Além disso, observou-se uma maior probabilidade de um uso persistente em indivíduos que apresentavam uma maior dose de opioides. No entanto, surpreendentemente, por mais que os indivíduos apresentassem melhoras significativas nos níveis de dor articular após a cirurgia, estes continuavam com o uso de opioides, indicando uma possível dependência a esta vertente terapêutica, assim como uma provável necessidade de automedicação.

Logo, considerando a atual conjuntura mundial, no qual a propaganda e o lobby efetuado pela indústria farmacêutica em conjunto com prescrição indiscriminada de opioides vem promovendo o seu uso crescente, ocasionando dependência e muitas vezes de forma não intencional, overdoses que ocasionam óbito, o presente artigo evidencia o fenômeno chamado por alguns autores como a epidemia de opioides, no qual pesquisas que busquem identificar fatores que

levam ao uso persistente e possíveis abusos desta vertente terapêutica são essenciais para resolução deste panorama.

Leonardo Gomes Oliveira da Silva

Referência: Goesling, J, Moser, Stephanie E.; Zaidi, Bilal; Hassett, Afton L.; Hilliard, Paul; Hallstrom, Brian; Clauw, Daniel J.; Brummett, Chad M. Trends and predictors of opioid use after total knee and total hip arthroplasty. Pain. 2016, 157(6):1259-65.

Alerta submetido em 14/06/2016 e aceito em 14/06/2016.

10. Correlação entre roedores e humanos

É possível?

Sempre buscamos discutir no DOL a importância dos testes experimentais para o desenvolvimento de novas drogas. De fato, a maioria das drogas com ação analgésica comprovada em testes pré-clínicos falham em sua eficácia quando chegam a humanos.

Propondo melhorar a correlação entre os mecanismos observados em roedores e humanos, um trabalho recentemente publicado mostrou que a análise da função e expressão dos receptores metabotrópicos de glutamato do tipo II é preditiva da de alterações em ambas as espécies. Testando neurônios do gânglio da raiz dorsal de camundongos e humanos (tanto adultos como neonatos), foi demonstrado que há importante correlação na expressão do receptor e entre a ação de compostos que promovem excitação ou bloqueio da transmissão neuronal em ambas as espécies.

Obviamente os testes ainda são preliminares, mas indicam mais um caminho da medicina translacional.

Andreza Urba de Quadros

Referência: Pain. 2016 May 21. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 31/05/2016 e aceito em 06/06/2016.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
  - Adriele Alves Santos

- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M de Moura
- Gleidson Tavares Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Leticia Menezes Rodrigues
- Giovanna O. de Brito
- Leonardo G. O. Silva
- Mariana Miranda da Costa
- Mirelle Falcão Barreto
- Thatiane Sandielen Lima Soares
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Leticia Menezes Rodrigues
- Giovanna O. de Brito

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

- Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor crônica
- E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

  - Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor inflamatória
  - E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
- Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou

quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo